

2023年7月5日
PCLS/PCC

症例共有会

総合病院国保旭中央病院
アレルギー・膠原病内科
杉山隆広

Mail: agh060815@hospital.asahi.chiba.jp

■ 78歳男性 主訴：全身倦怠感，食思不振

現病歴

- X-1年7月 血尿のため泌尿器科受診，筋層浸潤性膀胱がんの診断
 X-1年12月 BCG膀胱内注入療法行っても膀胱内再発しGC療法開始
 造影CTで膀胱壁肥厚，多発リンパ節転移を指摘
 X年6月 ヒト型抗PD-L1モノクローナル抗体であるアベルマブが開始
 X年9月 高CRP血症を認め，全身倦怠感・食思不振を自覚
 精査加療目的に泌尿器科に入院
 X年10月 不明炎症が持続し当科にコンサルト

■ 78歳男性 主訴：全身倦怠感，食思不振

- 既往歴** 肺血栓塞栓症，糖尿病，高血圧症，脂質異常症
家族歴 特記事項なし
常用薬 アピキサバン，リラグチド，アジサルタン，ベマフィブラート，
 レンボレキサント，インスリンアスパルト
アレルギー NKDA，NKFA
生活歴 喫煙 15本/日*45年（～65歳），飲酒なし

■ 身体所見

バイタルサイン：GCS E4V5M6，体温 36.4℃，**血圧 159/91mmHg**，
 脈拍 96回/分，呼吸数 16回/分，SpO2 98%（室内気）
 全身外観：sick（やや応答は緩慢で活気なし）

頭部：眼瞼結膜蒼白・点状出血-，眼球結膜黄染-，earlobe crease+
 頸部：頸動脈にbruit-，リンパ節腫大・圧痛-，甲状腺腫大-
 胸部：呼吸音CTA，心音整，心雑音-
 四肢：明らかな腫脹・圧痛関節-，筋把握痛-，下腿浮腫-，
 橈骨・膝窩・足背動脈触知良好，peripheral sign-
 神経：対光反射迅速，眼球運動・視野正常，運動・感覚障害-，失調-

■ 血液検査所見

[血算]	[生化学]	血糖
WBC 6700 / μ l	CRP 9.38 mg/dl	292 mg/dl
Neu 73.4 %	TP 8.0 g/dl	HbA1c 8.1 %
Lym 19.6 %	ALB 3.0 g/dl	
Mono 7.0 %	AST 26 U/l	[感染症]
Baso 0.0 %	ALT 14 U/l	HBs抗原 (-)
Eos 0.0 %	LDH 206 U/l	HBs抗体 (-)
RBC 355 $\times 10^4$ / μ l	ALP 72 U/l	HBe抗体 (-)
Hb 9.5 g/dl	γ -GTP 18 U/l	HCV抗体 (-)
Ht 29.1 %	T-Bil 0.6 mg/dl	HIV抗体 (-)
MCV 82.0 fl	CPK 74 U/l	梅毒 (-)
PLT 63.0 $\times 10^4$ / μ l	UN 40 mg/dl	RPR (-)
	Cre 1.26 mg/dl	TPHA (-)
	Na 127 mEq/l	
	K 5.3 mEq/l	
	Cl 92 mEq/l	
	Ca(補正) 10.4 mg/dl	
	P 4.1 mg/dl	
	フェリチン 421 ng/ml	
[凝固]		
PT 13.6 sec		
PT-INR 1.16		
APTT 30.2 sec		
Fib 454 mg/dl		
D-dimer 1.1 μ g/ml		

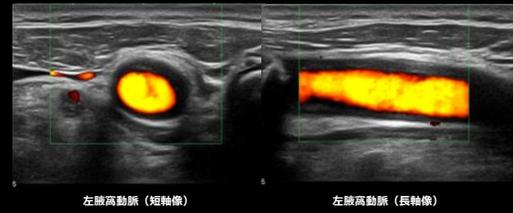
■ 追加検査所見

[生化学]		[感染症]
C-peptide 1.57 ng/ml	LAC 1.2	ELISPOT (-)
TSH 0.68 μ IU/ml	抗CL-IgG <4.0 U/ml	
F-T4 1.14 ng/dl	抗CL-IgM <2.5 U/ml	血液培養 陰性
Cortisol 7.0 μ g/dl	抗CL- β 2GP1 \leq 1.2 U/ml	
ACTH 16.3 pg/ml	抗GAD抗体 253 U/ml	
[免疫]	[原検査]	
IgG 1904 mg/dl	比重 1.025	
IgA 804 mg/dl	pH 5.0	
IgM 91 mg/dl	蛋白 +1	
IgG4 33.0 mg/dl	糖 +2	
CH50 105 U/ml	ケトン体 \pm	
C3 143 mg/dl	潜血 +3	
C4 34 mg/dl	尿中 β 2MG <100 mg/dl	
抗核抗体 40倍 (Speckled)	尿蛋白-Creat 0.39 g/gCre	
抗dsDNA 0.8 U/ml	赤血球 50-99 /HPF (非糸球体型)	
NPO-ANCA <1.0 U/ml	白血球 <1 /HPF	
PR3-ANCA <1.0 U/ml		

胸部レントゲン検査



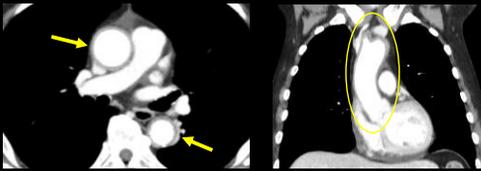
血管超音波検査



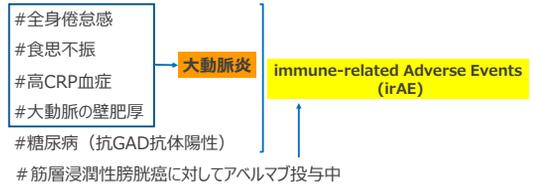
左頰高動脈 (短軸像)

左頰高動脈 (長軸像)

胸部造影CT検査

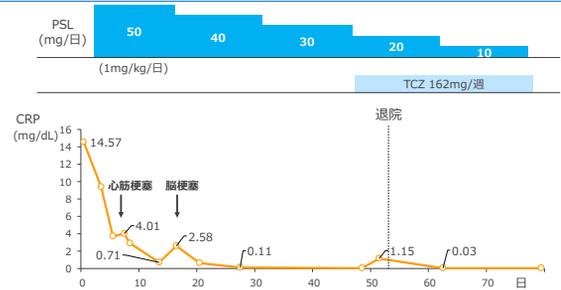


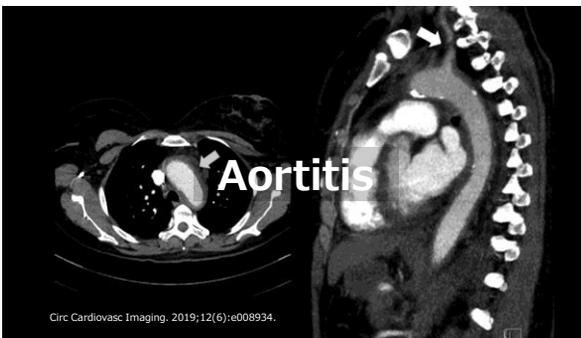
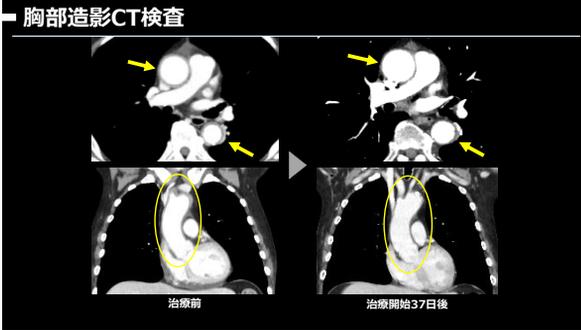
Problem list



診断：アベルマブによる大動脈炎 (irAE)

臨床経過





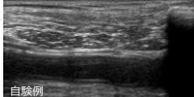
■ 大動脈炎の鑑別

感染症	IE関連, GPC (<i>S. aureus</i> , <i>S. pneumoniae</i> , etc.), <i>E. coli</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Chlamydia</i> , <i>Mycoplasma</i> , <i>H. cinaedi</i> , 梅毒, 結核, NTM, 真菌, ウイルス (ヘルペス, HIV)
膠原病	IgG4関連疾患, Behçet病, Cogan症候群, SLE, RA, SpA (IBD関連), ANCA関連血管炎, RP, サルコイドーシス
腫瘍	固形腫瘍 (直接浸潤/傍浸潤), MDS, 悪性リンパ腫, Erdheim-Chester病
薬剤・その他	G-CSF製剤, 免疫チェックポイント阻害薬, 抗癌剤 (Cisplatin, gemcitabine, bevacizumab, etc.)

Kaiser, et al. Rheumatol Int. 2009;39:169-185.
Litmanovich, et al. Insights Imaging J Med. 2012;3:545-560.
Hellman, et al. N Engl J Med, 2021;394:651-652.

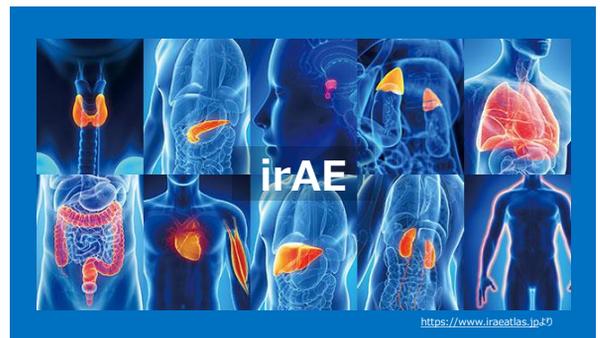
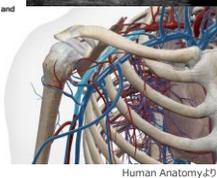
■ GCA疑いのエコー：腋窩動脈をルーチンで観察する

RHEUMATOLOGY
Original article
Diagnostic value of axillary artery ultrasound in patients with suspected giant cell arteritis
Hilde Hoop¹, Douwe J. Mulder², Maria Sandovic³, Andor W. J. M. Glaudemans⁴, Arie M. van Roon⁵, Pieter H. J. A. Start^{1,4} and Elisabeth Brouwer⁶

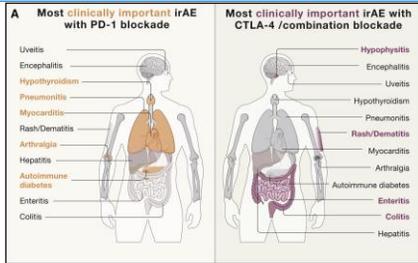


本研究では腋窩動脈エコーを追加すると
感度/特異度：

52/93 → **71/93%**



■ irAE; Immune-related adverse events



Dougan M, et al. Cell. 2021 Mar 18;184(6):1575-88.

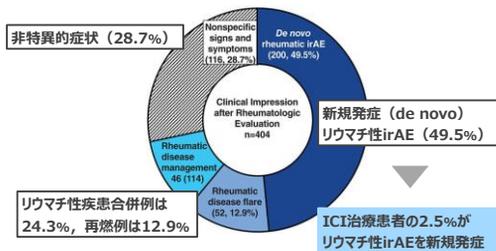
■ リウマチ性irAEの頻度

- 2011年から2020年に3施設にてICI治療を行った患者8,028名
- 肺がん (31.8%) > 悪性黒色腫 > 泌尿器がん
- ICI : 単剤 (91.9%) > 併用療法 (8.1%)
- ICI : pembrolizumab (47.2%), nivolumab (28.1%), ipilimumab (8.0%), ipilimumab+nivolumab (7.9%)

404名 (5.0%) の患者がリウマチ医の診察を受けた

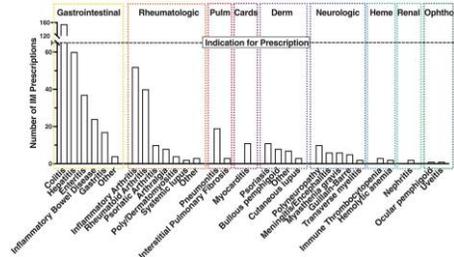
Cunningham-Bussell A, et al. Arthritis Rheumatol. 2022 Mar;74(3):527-40.

■ リウマチ医への受診理由



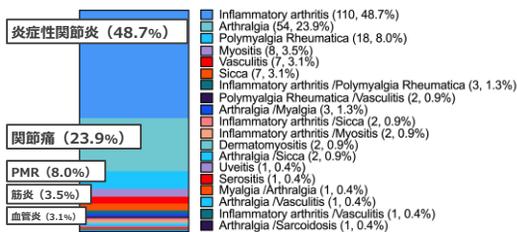
Cunningham-Bussell A, et al. Arthritis Rheumatol. 2022 Mar;74(3):527-40.

■ 領域毎のirAEの内訳



Cunningham-Bussell A, et al. Arthritis Rheumatol. 2022 Mar;74(3):527-40.

■ リウマチ性irAEの内訳 (n=200)



Cunningham-Bussell A, et al. Arthritis Rheumatol. 2022 Mar;74(3):527-40.

■ リウマチ性irAEの予測因子

予測因子	OR
悪性黒色腫	4.06
泌尿器がん	2.22
ICI併用療法	2.35
非リウマチ性自己免疫疾患合併	2.04
ICI開始前のステロイド使用	2.13

Cunningham-Bussell A, et al. Arthritis Rheumatol. 2022 Mar;74(3):527-40.

■ irAEと血管炎

- irAEによる血管炎の正確な発生率は不明だが稀とされている
- irAEによる血管炎はあらゆるサイズの血管に生じるが、大血管炎、特に巨細胞性動脈炎の報告が多い

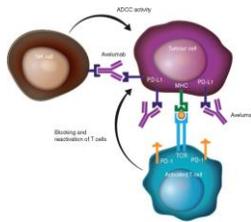
Inno A, et al. Curr Oncol Rep. 2023 Apr 5. doi: 10.11912-023-01411-7.

■ AvelumabによるirAE

All-grade irAE	No. of events/No. of patients	Incidence (%; 95% CI)
甲状腺機能低下症	87/1722	5.05 (4.05, 6.23)
発疹	41/1722	2.38 (1.71, 3.23)
間質性肺炎	30/1722	1.74 (1.18, 2.49)
甲状腺機能亢進症	25/1722	1.45 (0.94, 2.14)
掻痒症	19/1722	1.10 (0.66, 1.72)
斑状丘疹状発疹	11/1722	0.64 (0.32, 0.11)
副腎不全	8/1722	0.46 (0.20, 0.92)

Zhao B, et al. Crit Rev Oncol Hematol. 2021 Oct;166:103464.

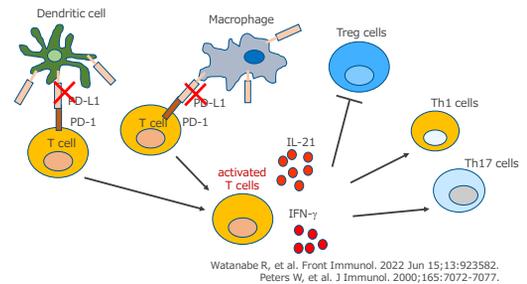
■ Avelumabの作用機序



- 腫瘍細胞に発現したPD-L1に特異的に結合する
- PD-L1と抑制性T細胞上に発現するPD-1との相互作用を阻害する
- 腫瘍特異的のエフェクターT細胞活性↑
- 抗体依存性細胞障害 (ADCC)

Zhao B, et al. Crit Rev Oncol Hematol. 2021 Oct;166:103464.

■ 巨細胞性動脈炎の病態



Watanabe R, et al. Front Immunol. 2022 Jun 15;13:923582. Peters W, et al. J Immunol. 2000;165:7072-7077.

■ irAEと血管炎

- irAEによる血管炎の正確な発生率は不明だが稀とされている
- irAEによる血管炎はあらゆるサイズの血管に生じるが、大血管炎、特に巨細胞性動脈炎の報告が多い
- 発症日数の中央値は55日、致死率は6%と報告されている
- irAEによる血管炎の報告例の多くは、ICIの中止やステロイドの投与による寛解に至るが、ヒドロキシクロロキン、リツキシマブ、シクロホスファミドなども併用された報告がある

Inno A, et al. Curr Oncol Rep. 2023 Apr 5. doi: 10.11912-023-01411-7.

■ Take home message

免疫チェックポイント阻害薬使用中に全身倦怠感など非特異的な症状が持続する場合にはirAEを想定する

非特異的な症状に加えて炎症反応高値がみられる場合は大動脈炎を念頭に置き、画像精査を進める